

SZ



(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

- (21) A bejelentés ügyszám: P 93 01715
 (22) A bejelentés napja: 1993. 06. 11.
 (23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
 (30) Elsőbbségi adatok:
 896 936 1992. 06. 11. US

- (40) A közzététel napja: 1995. 08. 28.
 (45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
 Közlönyben: 2001. 04. 28.

(11) Lajstromszám:

219 453 B

(51) Int. Cl.⁷

C 07 H 9/04
 A 61 K 31/7048
 A 61 P 25/08

(72) Feltaláló:

Maryanoff, Bruce E., New Hope,
 Pennsylvania (US)

(73) Szabadalmas:

McNeilab Inc., Springhouse, Pennsylvania (US)

(74) Képvisező:

dr. Palágyi Tivadar, DANUBIA Szabadalmi
 és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

**Fruktopiranóz-diacetálok imidátszármazékai
 és azokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények,
 valamint eljárás a készítmények előállítására**

KIVONAT

A találmány (I) általános képletű új imidátszármazékokra és azok gyógyászati szempontból elfogadható sóira vonatkozik – ahol a képletben

R₁ jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport;

R₂ jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxycsoport vagy fenilcsoport;

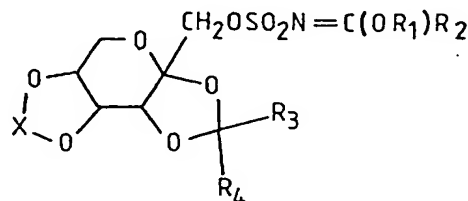
R₃ és R₄ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport; és

X jelentése olyan csoport, amelynek –CR₅R₆ általános képletében R₅ és R₆ jelentése – egymástól függetlenül – 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy –SO₂– vagy –SO– csoport.

Az (I) általános képletű imidátszármazékok az emlősök szervezetében abszorbeálódnak, és eloszlásuk egyenletes. In vivo hidrolízis eredményeként zöldhályog,

emésztési fekélyek, magas vérnyomás, vértolulások szívelégtelenség és más ödémás betegségek, valamint – mindenekelőtt – epilepszia kezelésére alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű hatóanyagokból ismert módon gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagok és adott esetben más segédanyagok felhasználásával állítanak elő gyógyászati készítményeket.



(I)

HU 219 453 B

A találmány új imidátszármazékokra és azokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint azok előállítására vonatkozik.

Különböző szerkezetű – többek között monoszacharidokból előállított – szulfamátokat ismertetnek a következő két szakirodalmi helyen: J. Med. Chem., 30. 880 (1987), valamint 4 075 351 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. Az ismertetett szulfamátok közül egyesek gyógyszerek hatóanyagaiként is alkalmazhatók.

A 4 513 006 számú, a 4 459 601 számú és a 4 792 569 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokból a közelmúltban ismertté váltak olyan szulfamátok, amelyek gyógyászati szempontból aktívaknak bizonyultak epilepszia, zöldhályog, emésztéses fekély, valamint férfimedddőség kezelésekor.

A tapasztalatok szerint a 4 513 006 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szereplő vegyületek egyike – a topiramát – egyrészt erős görcsoldó hatást fejt ki állatokban, másrészt úgy tűnik, hogy az embergyógyászatban epilepsziás betegek kezelésére is alkalmas [Drugs Future, 14. 342 (1989)].

A jelen találmány jogosultja 1992.14. 28-án benyújtott egy olyan, MCN-501. nyilvántartási számú szabadalmi bejelentést, amely további szulfamátokat ismertet.

Bár a 4 513 006 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szerepeltetett típusú szulfamátok értékes biológiai aktivitást fejtenek ki emlősökben, még nagyobb aktivitásra van szükség.

Ennek megfelelően a jelen találmánnyal az az egyik célunk, hogy lehetőséget biztosítsunk olyan, a 4 513 006 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban meghatározott típusú új szulfamátszármazékok előállítására, amelyeknek molekuláiban a szulfamátrészt imidátocsoport fedi le. Fiziológiás közegben parenterális hatóanyagok keletkezését eredményezve eltávolítható az imidátocsoport ezekből a szulfamátszármazékokból [J. Med. Chem., 31. 2066 (1988)], amelyeket „prodrug”-oknak lehet nevezni. Ezeknek a prodrugoknak az alkalmazásával emlősök esetében fokozni lehet a biológiai aktivitást vagy javítani lehet az alkalmazástechnikai tulajdonságokat.

Azt tapasztaltuk, hogy szulfamátoknak azok az imidátszármazékai, amelyek (I) általános képletében R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és X jelentését a későbbiekben megadjuk, görcsoldó hatást fejtenek ki, miközben átalakulnak a megfelelő hatóanyaggá. Ezek a vegyületek – in vivo hidrolizálásuk következtében – a hatóanyag prodrugjai. Az epilepsziaellenes hatású topiramát [2,3,4,5-bisz-O-(metil-etilidén)- β -D-fruktopiranóz] és más hasonló vegyületek átalakulásakor ilyen imidát prodrugok keletkeznek, így az említett vegyületek az emlősök szervezetében görcsoldó hatást fejtenek ki, és ennél fogva alkalmasak az epilepszia kezelésére. Az így létrejövő prodrugok felülmúlhatják a parenterális vegyületet, ami az emlősök szervezetében való felszívódásukat és eloszlásukat illeti. Ezeket a prodrugokat eredményesen lehet alkalmazni a zöldhályog, az emésztéses fekélyek, a magas vérnyomás, a vértululós szív elégtelenség és más ödemás betegségek kezelésére is.

A találmány szerinti imidátszármazékok (I) általános képletében

R_1 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport;

R_2 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy fenilcsoport;

R_3 és R_4 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport; és

X jelentése olyan csoport, amelynek $-CR_5R_6$ általános képletében R_5 és R_6 jelentése – egymástól függetlenül – 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy $-SO_2-$ vagy $-SO-$ csoport.

Abban az esetben, ha X jelentése CR_5R_6 általános képletű csoport, előnyös, ha R_5 és R_6 1–3 szénatomos alkilcsoport.

A leírásban szereplő alkil- és alkoxics csoportok egyes és elágazó szénláncúak egyaránt lehetnek. Az alkilcsoportokra példaként a következőket említjük meg: metilcsoport, etilcsoport, n-propil-csoport, izopropilcsoport, n-butil-csoport, izobutilcsoport, szekunder butilcsoport, tercier butilcsoport, n-pentil-csoport, 2-metil-3-butil-csoport, 1-metil-butil-csoport, 2-metil-butil-csoport, neopentilcsoport, n-hexil-csoport, 1-metil-pentil-csoport és 3-metil-pentil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek a különböző egyedi anomerek, diasztereomerek, enantiomerek, valamint mindezek elegyei alakjában egyaránt előállíthatók. Az előállított vegyületek létezhetnek a béta-D-fruktopiranóz és a béta-L-fruktopiranóz abszolút konfigurációjának megfelelő alakban. Előnyös, ha az (I) általános képletben a pirángyűrűhöz kapcsolódó oxigénatomok a béta-D-fruktopiranóznak megfelelő konfigurációjúak. Mindezek a vegyületek beletartoznak az (I) általános képlettel meghatározott vegyületek körébe.

A találmány szerinti vegyületeknek azt a csoportját, amely a béta-D-fruktopiranóz abszolút konfigurációval jellemezhető, az (Ia) általános képlettel adjuk meg. Ugyanezeknek a vegyületeknek a béta-L-fruktopiranóz abszolút konfigurációval jellemezhető csoportját az (Ib) általános képlettel határozzuk meg.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy mintegy 50–150 °C hőmérsékleten, rendszerint oldószer alkalmazása nélkül reagáltatjuk a megfelelő, (II) általános képletű szulfamátokat ortoészterekkel vagy ortokarbonátokkal – például $HC(OMe)_3$ -tal, $(EtO)_4C$ -tal, $PhC(OMe)_3$ -tal vagy $MeC(OEt)_3$ -tal –, amelyeket nagy sztöchiometrikus feleslegben alkalmazunk. A reakció inert oldószerek közegében – például toluolban, diklór-etánban vagy 1,2-diklór-benzolban – is lejártható. (Az Et rövidítés etilcsoportot, a Me metilcsoportot, a Ph pedig fenilcsoportot jelöl.) A reakcióelegyből az (I) általános képletű vegyületeket szokásos eljárások alkalmazásával lehet elkülöníteni, például kristályosítással vagy kromatográfiával. Célszerű kerülni a víz alkalmazását, hogy el lehessen kerülni az imidátocsoport hidrolizálását.

Abban az esetben, ha a (II) általános képletben X jelentése CR_5R_6 általános képletű csoport, a megfelelő szulfamátok csoportját a (IIa) általános képlettel lehet megadni, amelyben R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése a korábban már megadott.

Az (I) általános képletű vegyületeket az emlősöknél – beleértve az embereket is – különösen eredményesen lehet alkalmazni görcsoldó hatású anyagként, mint-hogy hatóanyag keletkezik belőlük, amikor az imidátocsoport in vivo körülmények között lehasad.

A találmány tárgyát képező vegyületek görcsoldó aktivitását szabványos „maximális elektrosokkos vizsgálat” (MES) határoztuk meg a Swinyard és munkatársai által leírt módon [J. Pharmacol. Expt. Ther., 106. 319 (1952)]. Ennél a vizsgálatnál az aktivitás azzal a százalékos gátlással adható meg, amellyel a vizsgált hatóanyag akadályozza az egerek szaruhártyájába helyezett elektródákkal megvalósított elektrosokk által kiváltott roham jelentkezését a feszítőizomban. A görcsoldó hatású vegyületek kiválasztását célzó, jelenleg alkalmazott szűrővizsgálati módszereket Swinyard közelmúltban megjelent cikke ismerteti [Epilepsia, 19. 409 (1978)]. Az I. táblázatban közöljük azokat az értékeket, amelyeket Swinyard és munkatársai 1952-ben leírt módszerével mértünk a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek görcsoldó aktivitására vonatkozóan.

A vizsgálat során minden egyes kísérlet elvégzéséhez 18–25 g-os CRS–CDI-es hím albínó egereket használtunk fel, amelyeket a Charles Rivertől szerezünk be. Ezeknek a csupán egyszer felhasználásra kerülő egereknek megengedtük, hogy tetszés szerint fogyasszanak élelmet és igyanak vizet. Az elektrosokk kiváltására szolgáló berendezést és a szaruhártyába helyezhető elektródákat az Utah állambeli Salt Lake Cityben működő Wahlquist Instrument Company-től szerezük be.

A Swinyard és munkatársai által 1952-ben leírt módon váltottuk ki a maximális elektrosokkos rohamokat olyan módon, hogy az egerek szaruhártyájába helyezett elektródákon keresztül 0,2 másodpercig 60 Hz-es, 50 mA intenzitású áramot vezettünk. Ez az inger kiváltó áramintenzitás mintegy 4–6-szorosa annak az áramerősségnek, amely 100%-os biztonsággal idéz elő görcsös összehúzódást a feszítőizomban. A MES-vizsgálat során a roham különböző megnyilvánulási formáinak időtartamát a maximális elektrosokk alkalmazását követően a következők szerint mértük: a hátsó lábak tónusos behajlítottágának időtartamát az ingerlés kezdetétől kezdve a hátsó lábak tónusos kinyúlásához rendelhető időpontig, vagyis addig, amíg a hátsó lábaknak a törzzsel bezárt szöge nagyobb nem lesz 90°-nál; a hátsó lábak tónusos kinyújtottságának időtartamát a feszítőizom lökésszerű kifeszülésétől kezdve a rángásos állapot általánossá válásához rendelhető időpontig; és a terminális rángás időtartamát a bilaterálisan ritmusos rán-

gásos reflex jelentkezésétől kezdve a reflex megnyilvánulásának végéig. Feljegyeztük az állatok elpusztulására vonatkozó adatokat is. A roham egyes megnyilvánulási formáihoz rendelhető időtartamok jó egyezést mutattak a Tedeschi és munkatársai által korábban közölt értékekkel [J. Pharmacol. Expt. Ther., 116. 107 (1955)]. A szaruhártyába helyezhető elektródák homorúak voltak, hogy vizes nátrium-klorid-oldatot lehessen rajtuk alkalmazni a pusztulási arányszám csökkentése érdekében. Amennyiben így járunk el, a mortalitásnak a kontrollegerek esetében mindig 40% alatt kell maradnia. Így ha az adott elektrosokkos ingerlést 60 Hz-es, 50 mA-es árammal 0,2 másodpercig végezzük, a kontrollállatok esetében a görcsös állapottal összefüggő jelenségek közül mind a tónusos behajlítottági, mind a tónusos kinyújtottsági állapotban, mind a rángásoknak az állatok 100%-ánál tapasztalhatónak kell lenniük, ugyanakkor az elpusztult állatok arányának 40% alatt kell maradnia.

A vegyületek tesztelésekor a feszítőizom tónusos állapotának megszűnése jelzi a vizsgálat végpontját. Az állatoknak szájukon keresztül (p. o.) adtuk be mind a hordozóanyagot, mind a hatóanyagot, majd egy meghatározott idő elteltével a már ismertetett módon maximális elektrosokkot alkalmaztunk a vizes nátrium-klorid-oldattal kezelt, szaruhártyába helyezett elektródákon keresztül. Csoportonként legalább tíz állatot alkalmaztunk, és feljegyeztük minden csoportra vonatkozóan azoknak az állatoknak a százalékos arányát, amelyeknél nem lehetett tapasztalni a hátsó végtagok tónusos kinyúlását. A meghatározott ED₅₀-értékeket – vagyis a hatóanyagoknak azokat a dózisait, amelyek 50%-osan gátolják a feszítőizom tónusos állapotainak alakulását – az I. táblázatban szerepeltetjük.

Epilepszia kezeléséhez az (I) általános képletű vegyületekből naponta mintegy 10–2000 mg-ot kell adagolni rendszerint 1–4 dózisban átlagosnak tekinthető felnőtt betegek esetében, vagyis a napi dózis mintegy 0,2–50 mg hatóanyag/kg testtömeg. Egy egységdózisnak mintegy 5–500 mg hatóanyagot kell tartalmaznia.

Az (I) általános képletű vegyületeket emlősök esetében – beleértve az embert is – általában hasonló módon lehet alkalmazni az epilepszia kezelésére mint a fenitoint. Az epilepszia kezelésének orvosi szempontjait részletesebben ismerteti Rall és Schleifer Goodman és Gilman „The Pharmacological Basis of Therapeutics” című könyvének 8. kiadásában (Pergamon Press, New York, 1990), a 436–462. oldalakon.

I. táblázat

Aktivitási adatok (I) általános képletű vegyületekre, ahol R₃ és R₄ jelentése metilcsoport

A példa sorszáma	R ₁	R ₂	X	Dózis ^x (mg/kg)	MES-vizsgálattal mért %-os gátlás ^{xx}
1.	Me	Ph	CMe ₂	300	70
2.	Et	Me	CMe ₂	75	50
3.	Me	H	CMe ₂	75	60
4.	Et	H	CMe ₂	75	60

I. táblázat (folytatás)

A példa sorszáma	R ₁	R ₂	X	Dózis* (mg/kg)	MES-vizsgálattal mért %-os gátlás**
5.	Me	OMe	CMe ₂	300	80
6.	Et	OEt	CMe ₂	300	40
7.	Me	Ph	SO ₂	75	100
8.	Me	Me	SO ₂	75	90

* Adagolás szájon át.

** Egercek esetében, 4 óra elteltével.

Megjegyzés: a táblázatban Me metilcsoportot, Et etilcsoportot és Ph fenilcsoportot jelöl.

Az (I) általános képletű vegyületeket célszerű valamilyen gyógyászati készítmény formájában a szervezetbe juttatni. A találmány szerinti eljárással úgy állítunk elő gyógyászati készítményeket, hogy egy vagy több (I) általános képletű szulfamátszármazékot valamilyen, a gyógyszerkészítéskor hagyományosan alkalmazott eljárással bensőségesen összekeverünk gyógyszeripari hordozóanyaggal, amely nagyon különböző lehet aszerint, hogy a gyógyászati készítményt milyen formában kívánjuk a szervezetbe juttatni, vagyis például attól, hogy szájon keresztül alkalmazható készítményről, kúp-ról vagy parenterálisan alkalmazható készítményről van-e szó. Szájon keresztül alkalmazható készítmények előállításához bármilyen, szokásosan felhasznált gyógyszeripari segédanyag alkalmazható. Így cseppfolyós orális készítmények – például szuszpenziók, elixírek és oldatok – előállításához alkalmazhatunk megfelelő hordozóanyagokat és adalékanyagokat, így olajokat, ízesítőszeret, tartósítószeret, színezőanyagokat és más adalékokat. Szilárd orális készítmények – például porok, kapszulázott készítmények és tabletták – előállításához megfelelő hordozóanyagok és adalékanyagok például a következők: keményítők, cukrok, hígítóanyagok, granulálási segédanyagok, csúsztatóanyagok, kötőanyagok, szétesést elősegítő és más adalékanyagok. Könnyű adagolhatóságuknak köszönhetően orálisan legcélszerűbb tablettákat és kapszulákat alkalmazni egységdózisként, amely ebben az esetben természetesen szilárd gyógyszeripari hordozóanyag(ka)t tartalmaz. Ha szükség van rá, a tablettákat be lehet vonni cukorral, vagy el lehet látni olyan bevonattal, amely csak a béltraktusban oldódik. A tabletták bevonását el lehet végezni a szokásosan alkalmazott eljárásokkal. Kúpok készítésekor kakaóvaját lehet felhasználni hordozóanyagként. Parenterális készítmények esetében a hordozóanyag rendszerint valamilyen olaj, amely azonban tartalmazhat más komponenseket is, amelyek például elősegítik az oldódást vagy tartósítják a készítményt. Injektálható szuszpenziókat is lehet készíteni. Ebben az esetben megfelelő cseppfolyós hordozóanyagokat, szuszpendálószeret és más adalékanyagokat használhatunk fel.

Az előző bekezdés szerinti gyógyászati készítményeket különösen egységdózisok alakjában célszerű alkalmazni, mert ebben az esetben egyszerűbb az adagolás, és minden esetben azonos dózisokat lehet a szervezetbe juttatni. Az „egységdózis” kifejezést abban az

esetben használjuk a leírásban és az igénypontokban, ha fizikailag elkülönülő, egységnyi dózisok szervezetbe juttatására alkalmas egységekről van szó, amelyeknek mindegyike olyan, előre meghatározott mennyiségben tartalmazza a hatóanyagot, amely – a szükséges gyógyszeripari hordozóanyaggal társítva – elegendő a kívánt gyógyhatás eléréséhez.

A találmány szerinti eljárással az egységdózisokat elő lehet állítani például tabletták, kapszulák, porok, injekciók, kávéskanállal beadható készítmények és kúpok formájában. A találmány szerinti eljárással előállított készítményeket a korábban már megadott mennyiségekben lehet alkalmazni, figyelembe véve, hogy milyen hatóanyag van bennük, és milyen a kezelni kívánt beteg állapota. Egy adott helyzetben az optimális dózis meghatározása a szakterületen járatos szakemberektől elvárható.

A találmányt részletesebben a következő példákkal ismertetjük; a 3. és 4. példa szerinti vegyületek nem tartoznak az (I) általános képletű vegyületek körébe.

35 1. példa

2,3:4,5-Bisz[O-(1-metil-etilidén)]-béta-D-fruktopiranoz-N-(fenil-metoxi-metilidén)-szulfamát előállítása

Topiramátot állítottunk elő a 4 513 006 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és a J. Med. Chem. egyik cikkében [30. 880 (1987)] ismertetett eljárással. Az előállított topiramátból 3,39 g-ot (10 mmol) 3 ml PhC(OMe)₃-tal elegyítettünk, és a kapott elegyet 120–125 °C-on tartottuk 8 óra hosszat. A keletkezett terméket szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáltuk. Eluálószerként etil-acetát és hexán-elegy 1:2 térfogatarányú elegyét használtuk. Így fehér színű, habszerű anyagot kaptunk, amely a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat eredménye szerint homogén volt. Az oldószer eltávolítása után hagytuk, hogy a termék állás közben kikristályosodjék. A kristályos anyagot etil-acetátot és hexán-elegyet tartalmazó elegyből átkristályosítottuk. Ilyen módon szintelen, prizma alakú kristályokat kaptunk, amelyek 111–112 °C-on olvadnak.

Az elementáranalízis eredményei a C₂₀H₂₇NO₉S összegképletre:

	C, m%	H, m%	N, m%
– számított értékek:	52,51	5,95	3,06
60 – mért értékek:	52,45	5,96	3,06

2. példa

2,3:4,5-Bisz[O-(1-metil-etilidén)]-béta-D-fruktopiranóz-N-(1-etoxi-etilidén)-szulfamát előállítása

Az 1. példában említett módon előállított topiramátból 3,39 g-ot, valamint 5 ml MeC(OEt)₃-ot tartalmazó elegyet 4 órán át forraltunk visszafolytatás közben. A reakcióelegyet ezt követően szirupsűrűségűre töményítettük. A szirupot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáltuk (Waters Prep HPLC). Eluálószerként etil-acetát és hexánelegyet 1:3 térfogatarányú elegyet használtuk. Így fehér színű, habszerű anyagot kaptunk, amely a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat eredménye szerint homogén volt. Az oldószer elpárologtatása után sűrű, szintelen szirupot kaptunk, amelyet állni hagyunk, hogy a termék kikristályosodjék. A kristályos anyag összezúzásával fehér színű port állítottunk elő, amely a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat eredménye szerint homogén volt és 56–57 °C-on olvadt meg.

Az elementáranalízis eredményei a C₁₆H₂₇NO₉S összegképletre:

	C, m%	H, m%	N, m%
– számított értékek:	46,93	6,65	3,42
– mért értékek:	47,05	6,68	3,45

3. példa

2,3:4,5-Bisz[O-(1-metil-etilidén)]-béta-D-fruktopiranóz-N-(metoxi-metilidén)-szulfamát előállítása

Az 1. példában említett módon előállított topiramátból 3,39 g-ot, valamint 10 ml HC(OMe)₃-ot tartalmazó elegyet 30 órán át forraltunk visszafolytatás közben. A reakcióelegyet ezt követően szirupsűrűségűre töményítettük. A szirupot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáltuk (Waters Prep HPLC). Eluálószerként etil-acetát és hexánelegyet 1:3 térfogatarányú elegyet használtuk. Így sűrű, szintelen szirupot kaptunk, amely vízzel szemben nem volt stabil. A termék a gáz-folyadék kromatográfiás vizsgálat során homogénnek bizonyult.

Az elementáranalízis eredményei a C₁₄H₂₃NO₉S × 0,125 CH₂Cl₂ összegképletre:

	C, m%	H, m%	N, m%
– számított értékek:	43,28	5,98	3,57
– mért értékek:	43,18	5,98	3,50

4. példa

2,3:4,5-Bisz[O-(1-metil-etilidén)]-béta-D-fruktopiranóz-N-(etoxi-metilidén)-szulfamát előállítása

Az 1. példában említett módon előállított topiramátból 3,39 g-ot, valamint 8 ml HC(OEt)₃-ot és egy csepp jégecetet tartalmazó elegyet 18 órán át forraltunk visszafolytatás közben. A reakcióelegyet ezt követően szirupsűrűségűre töményítettük. A szirupot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáltuk (Waters Prep HPLC). Eluálószerként etil-acetát és hexánelegyet 1:4 térfogatarányú elegyet használtuk. Így világos sárgásbarna színű szirupot kaptunk, amely vízzel szemben nem volt stabil.

Az elementáranalízis eredményei a C₁₅H₂₅NO₉S összegképletre:

C, m% H, m% N, m%

– számított értékek: 45,56 6,37 3,54

– mért értékek: 45,26 6,17 3,46

5. példa

2,3:4,5-Bisz[O-(1-metil-etilidén)]-béta-D-fruktopiranóz-N-(dimetoxi-metilidén)-szulfamát előállítása

Az 1. példában említett módon előállított topiramátból 3,39 g-ot, valamint 1,5 ml C(OMe)₄-ot, két csepp jégecetet és 20 ml xilolelegyet tartalmazó elegyet 8 órán át forraltunk visszafolytatás közben. A reakcióelegyet ezt követően szirupsűrűségűre töményítettük. A szirupot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáltuk (Waters Prep HPLC). Eluálószerként etil-acetát és hexánelegyet 1:2 térfogatarányú elegyet használtuk. Ilyen módon olajszerű anyagot kaptunk, amelyet kikristályosítottunk. Az átkristályosítást dietil-éter és metanol 95:5 térfogatarányú elegyből végeztük. Ilyen módon 123–125 °C-on olvadó, fehér színű, kristályos terméket kaptunk.

Az elementáranalízis eredményei a C₁₅H₂₅NO₁₀S összegképletre:

	C, m%	H, m%	N, m%
– számított értékek:	43,79	6,12	3,40
– mért értékek:	43,75	5,96	3,43

6. példa

2,3:4,5-Bisz[O-(1-metil-etilidén)]-béta-D-fruktopiranóz-N-(dietoxi-metilidén)-szulfamát előállítása

Az 1. példában említett módon előállított topiramátból 3,39 g-ot, valamint 1,5 ml C(OEt)₄-ot, két csepp jégecetet és 20 ml xilolelegyet tartalmazó elegyet 12 órán át forraltunk visszafolytatás közben. A reakcióelegyet ezt követően szirupsűrűségűre töményítettük. A szirupot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáltuk (Waters Prep HPLC). Eluálószerként etil-acetát és hexánelegyet 1:3 térfogatarányú elegyet használtuk. Ilyen módon szintelen, viszkózus szirup alakjában kaptuk meg a cím szerinti terméket.

Az elementáranalízis eredményei a

C₁₇H₂₉NO₁₀S × 0,1 H₂O összegképletre:

	C, m%	H, m%	N, m%
– számított értékek:	46,27	6,67	3,17
– mért értékek:	45,93	6,48	3,08

7. példa

2,3-O-(1-Metil-etilidén)-4,5-O-szulfonil-béta-D-fruktopiranóz-N-(fenil-metoxi-metilidén)-szulfamát előállítása

2,0 g 2,3-O-(1-metil-metilidén)-4,5-O-szulfonil-béta-D-fruktopiranóz-szulfamátot és 3,3 g PhC(OMe)₃-ot tartalmazó elegyet 120 °C-on tartottunk 8 óra hosszat. Az előállított terméket szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáltuk. Eluálószerként etil-acetát és hexánelegyet 30:70 térfogatarányú elegyet használtuk. Így fehér színű hab formájában kaptuk meg a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat során homogénnek bizonyult cím szerinti vegyületet.

Az elementáranalízis eredményei a C₁₇H₂₁NO₁₁S₂ összegképletre:

	C, m%	H, m%	N, m%	S, m%
– számított értékek:	42,59	4,41	2,92	13,37
– mért értékek:	42,54	4,27	3,04	13,88

A cím szerinti vegyület előállításához az előzőek szerint felhasznált 2,3-O-(1-metil-etilidén)-4,5-O-szulfonil-béta-D-fruktopiranoz-szulfamátot a következőképpen állítottuk elő:

Egy háromliteres, háromnyakú lombikot felszereltünk mechanikus keverővel, hőmérővel, adagolótölcsérrel és argon bevezetésére alkalmas feltétellel, majd 50,0 g (0,167 mol) 2,3-O-(1-metil-etilidén)-béta-D-fruktopiranoz-szulfamátot elegyítettünk benne 1,7 l etil-acetáttal és 31,7 g (0,401 mol) piridinnel. A keletkezett elegyet visszafolyatás közben forraltuk, és ugyanakkor kevertük is argonatmoszférában. A kapott oldatot szárászjeget és izopropanolt tartalmazó fürdőben lehűtöttük -60°C -ra. Ezután -60 – -50°C hőmérsékleten, argonatmoszférában folytatott keverés mellett 45 perc alatt az oldatba csepegtettünk 49,6 g (0,370 mol) szulfuril-kloridot. A létrejött fehér színű zagyot -60 – -50°C -on kevertettük 1 órán át, majd refluxhőmérsékleten 2 órán keresztül. Ezt követően a zagyot celittölteten szűrtük, a szűrletet először telített, vizes nátrium-klorid-oldattal, majd 1 N sósavoldattal, ezután telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritottuk, átszűrtük celittölteten, és vákuumban, 40°C -on bepároltuk. Ilyen módon 85,6 g (103%) 4,5-bisz[O-(klór-szulfonil)]-2,3-O-(1-metil-etilidén)-béta-D-fruktopiranoz-szulfamátot kaptunk fehér színű, kristályos, szilárd anyag formájában. Az anyagot további tisztítás nélkül használtuk fel, de egy mintát analitikai célokra oszlopkromatográfiás módszerrel tisztításnak vetettünk alá szilikagéllal töltött oszlopon. Eluálószerként metilén-klorid és etil-acetát 95:5 térfogatarányú elegyét használtuk. A tisztított termék bomlás közben olvadt meg 119 – 121°C -on.

83,1 g (0,167 mol) 4,5-bisz[O-(klór-szulfonil)]-2,3-O-(1-metil-etilidén)-béta-D-fruktopiranoz-szulfamátot és 418 ml metanol tartalmazó oldathoz egy kétliteres, háromnyakú, mechanikus keverővel és argon bevezetésére szolgáló feltétellel felszerelt lombikban refluxhőmérsékleten hozzáadtunk 84,2 g (1,00 mol) nátrium-hidrogén-karbonátot. Az így kapott elegyet refluxhőmérsékleten, argonatmoszférában kevertettük 18 órán keresztül, majd átszűrtük celittölteten, és 40°C -on vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot feloldottuk etil-acetátban, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal kétszer mostuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton megszáritottuk, átszűrtük celittölteten, és vákuumban 40°C -on bepároltuk. Ilyen módon 59,3 g (98%) mennyiségben olajszerű terméket kaptunk, amelyet állás közben kikristályosítottunk. A kikristályosodott anyagot szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként metilén-klorid és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Az így nyert 36,6 g (53%) kromatografált terméket annyi vízmentes etanolban oldottuk fel, hogy 150 ml oldat keletkezett. Az oldatot celittölteten átszűrtük, 350 ml vízzel hígítottuk, beoltottuk, és hagytuk, hogy 5°C -on végbemenjen az átkristályosodás. A kelet-

kezett fehér színű kristályokat etanol és víz 1:1 térfogatarányú hideg elegyével, majd vízzel mostuk, és 40°C -on 18 óra alatt vákuumban megszáritottuk. Ilyen módon 31,4 g mennyiségben tisztán kaptuk meg a 2,3-O-(1-metil-etilidén)-4,5-O-szulfonil-béta-D-fruktopiranoz-szulfamátot, amelynek olvadáspontja 139 – 141°C a termék bomlása mellett. Az $[\alpha]_D^{25}$ értéke $-28,8^{\circ}$ ($c=1,17$; metanol).

Az elementáranalízis eredményei a $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_{10}\text{S}_2$ összegképletre:

	C, m%	H, m%	N, m%
– számított értékek:	29,92	4,18	3,88
– mért értékek:	30,01	4,36	3,80

8. példa

2,3-O-(1-Metil-etilidén)-4,5-O-szulfonil-béta-D-fruktopiranoz-N-(metoxi-etilidén)-szulfamát előállítása

A 7. példa szerint előállított 2,3-O-(1-metil-etilidén)-4,5-O-szulfonil-béta-D-fruktopiranoz-szulfamátból 2,0 g-ot, valamint 10 ml $\text{MeC}(\text{OMe})_3$ -ot tartalmazó elegyet 90°C -on tartottunk 3,5 óra hosszat. A reakcióelegyet ezután szirupsűrűségűre töményítettük. A szirupot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáltuk (Waters Prep HPLC). Eluálószerként etil-acetát és hexánalegy 1:4 térfogatarányú elegyét használtuk. A kromatografálás után olajszerű terméket kaptunk, amelyet állás közben hagytunk kikristályosodni. Fehér színű, szilárd anyagot kaptunk, amelynek olvadáspontja 89 – 92°C .

Az elementáranalízis eredményei a $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_{11}\text{S}_2$ összegképletre:

	C, m%	H, m%	N, m%	S, m%
– számított értékek:	34,53	4,59	3,36	15,36
– mért értékek:	34,58	4,54	3,41	15,44

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű új imidátszármazékok – ahol a képletben

R_1 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport;

R_2 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxycsoport vagy fenilcsoport;

R_3 és R_4 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport; és

45 X jelentése olyan csoport, amelynek $-\text{CR}_5\text{R}_6$ általános képletében R_5 és R_6 jelentése – egymástól függetlenül – 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy $-\text{SO}_2-$ vagy $-\text{SO}-$ csoport –, valamint ezeknek a vegyületeknek gyógyászati szempontból elfogadható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti imidátszármazékok közül azok a vegyületek, amelyeknek (I) általános képletében R_3 és R_4 jelentése 1–2 szénatomos alkilcsoport.

3. A 2. igénypont szerinti imidátszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében mind R_3 , mind R_4 metilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti imidátszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében X olyan csoport, amelynek $-\text{CR}_5\text{R}_6$ általános képletében R_5 és R_6 jelentése 1–2 szénatomos alkilcsoport.

5. A 4. igénypont szerinti imidátszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében X olyan csoportot jelent, amelynek $-CR_5R_6$ általános képletében mind R_5 , mind R_6 metilcsoportot jelent.

6. Az 1. igénypont szerinti imidátszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_3 és R_4 jelentése 1–2 szénatomos alkilcsoport, X pedig olyan csoport, amelynek $-CR_5R_6$ általános képletében R_5 és R_6 jelentése 1–2 szénatomos alkilcsoport.

7. Az 1. igénypont szerinti imidátszármazékok közül azok a vegyületek, amelyeknek (I) általános képletében R_1 jelentése metilcsoport, R_2 jelentése pedig fenilcsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti imidátszármazékok közül azok a vegyületek, amelyeknek (I) általános képletében R_1 jelentése etilcsoport, R_2 jelentése pedig metilcsoport.

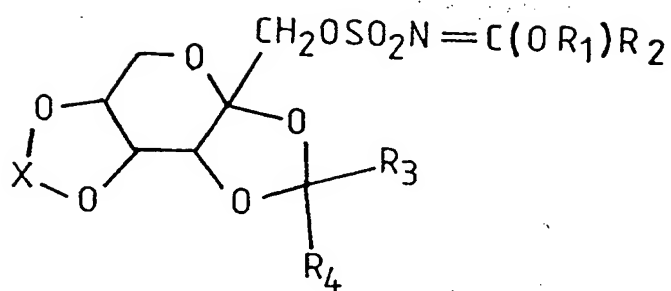
9. Az 1. igénypont szerinti imidátszármazékok közül azok a vegyületek, amelyeknek (I) általános képletében R_1 jelentése metilcsoport, R_2 jelentése pedig metoxics csoport.

10. Az 1. igénypont szerinti imidátszármazékok közül azok a vegyületek, amelyeknek (I) általános képletében R_1 jelentése etilcsoport, R_2 jelentése pedig etoxics csoport.

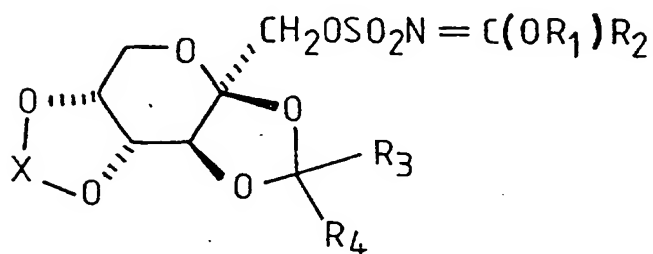
5 11. Eljárás (I) általános képletű imidátszármazékokat vagy azok gyógyászati szempontból elfogadható sóit hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti hatóanyagokat önmagában ismert módon gyógyászati készítményekké dolgozzuk fel.

10 12. Gyógyászati készítmények epilepszia kezelésére, amelyek farmakológiai szempontból elfogadható hordozóanyagok mellett gyógyászati hatóanyagként az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű imidátszármazékokat tartalmaznak hatóanyagként.

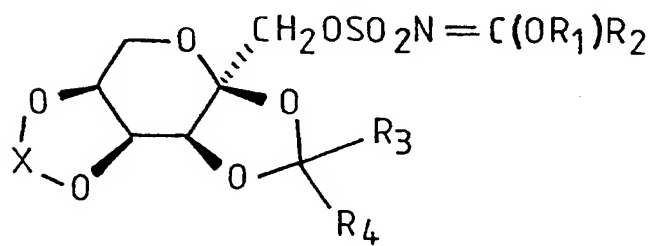
15 13. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, amelyek az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű imidátszármazékokat olyan mennyiségben tartalmazzák, amelyek elegendők az állati szervezetekben kialakult görcsös állapotok kezeléséhez.



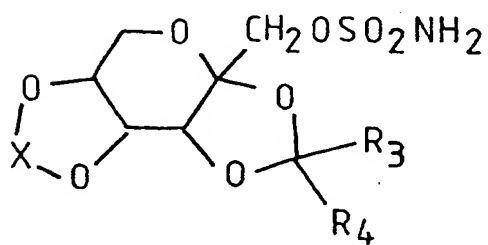
(I)



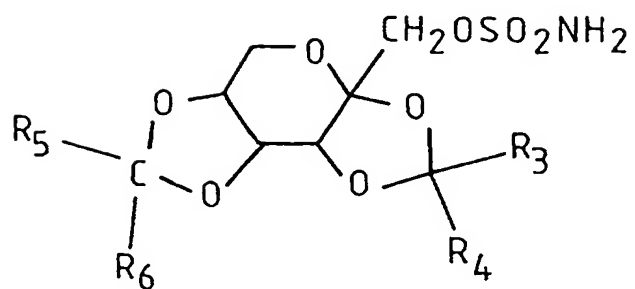
(Ia)



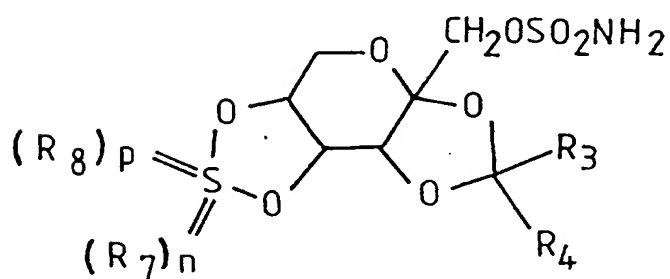
(Ib)



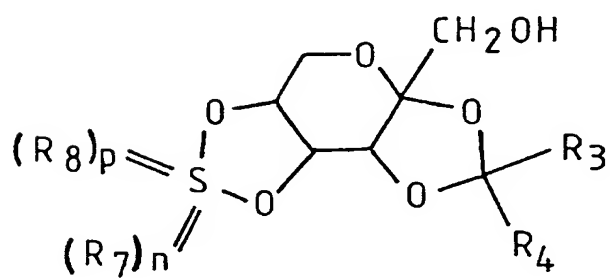
(II)



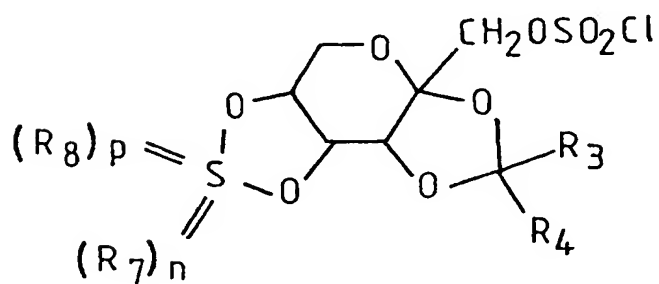
(II a)



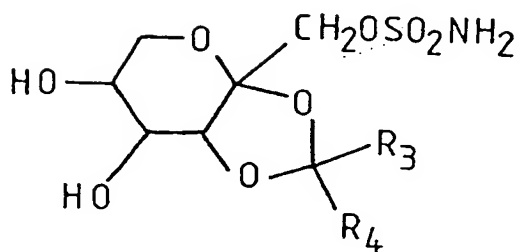
(II b)



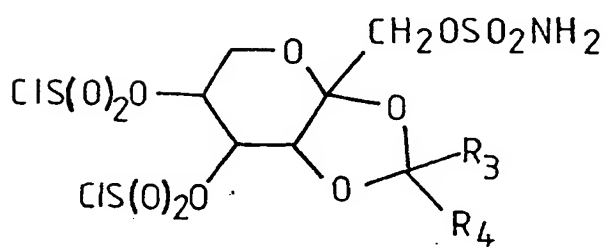
(III)



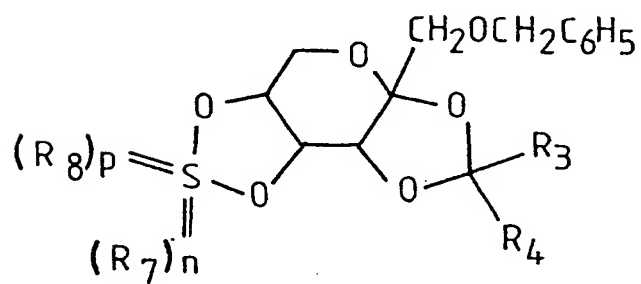
(IV)



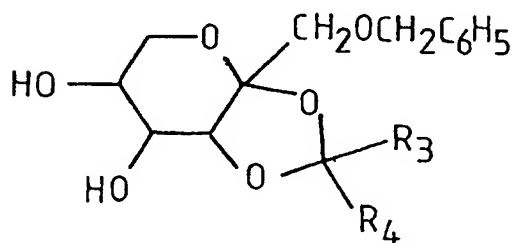
(V)



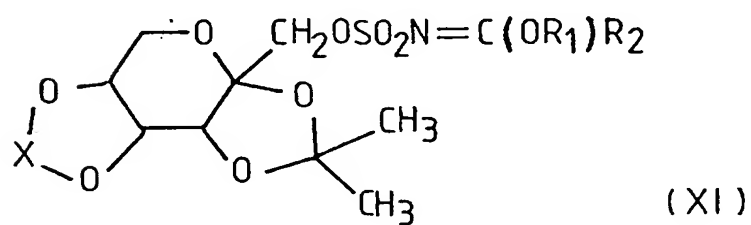
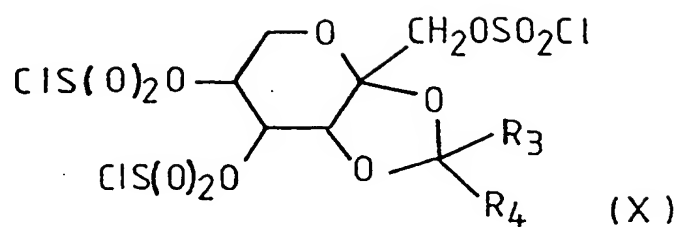
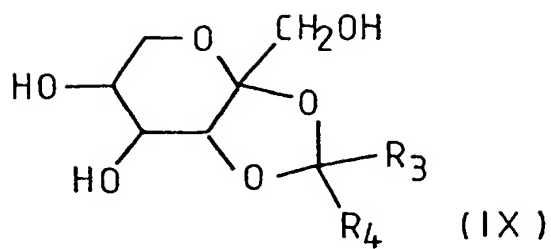
(VI)



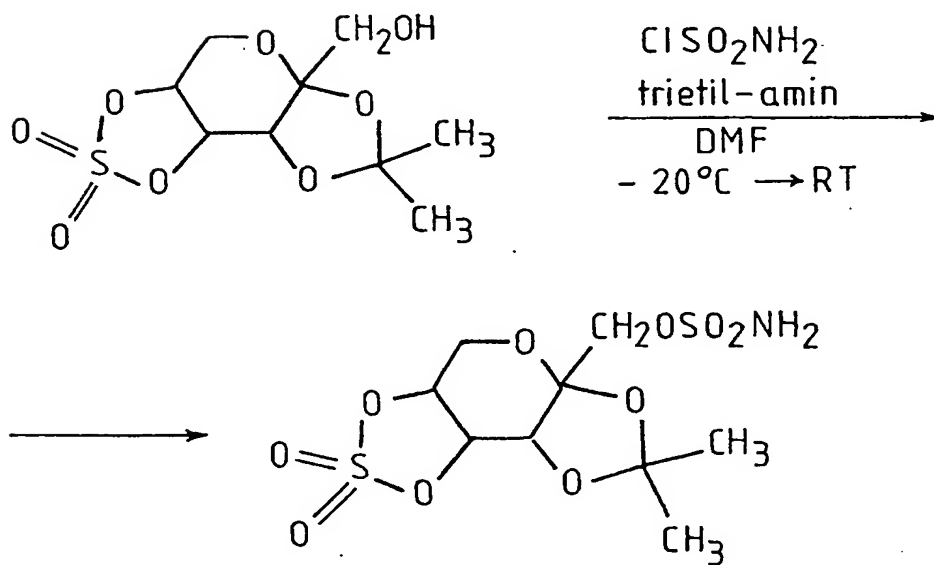
(VII)



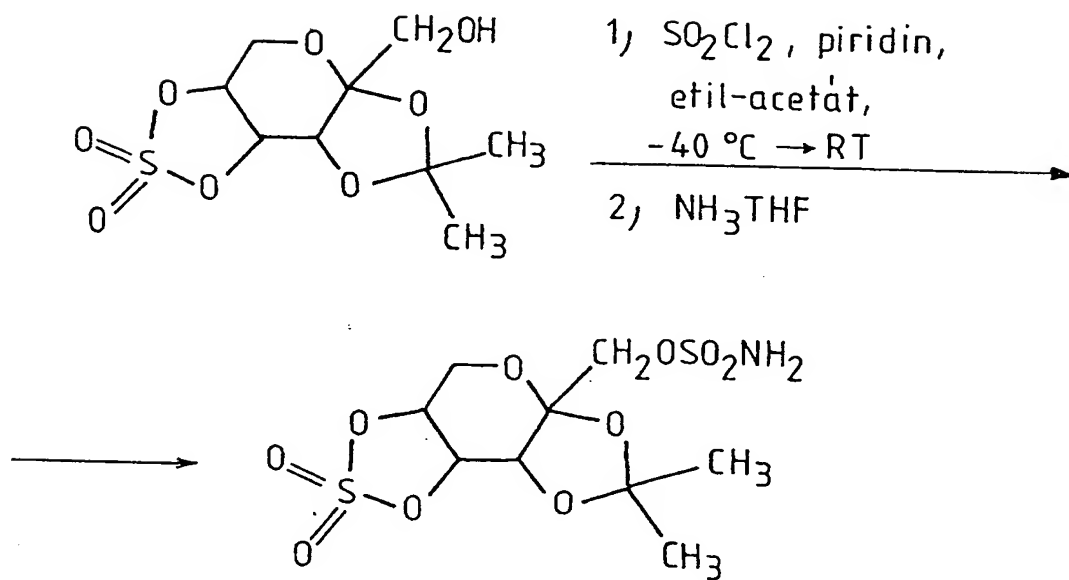
(VIII)



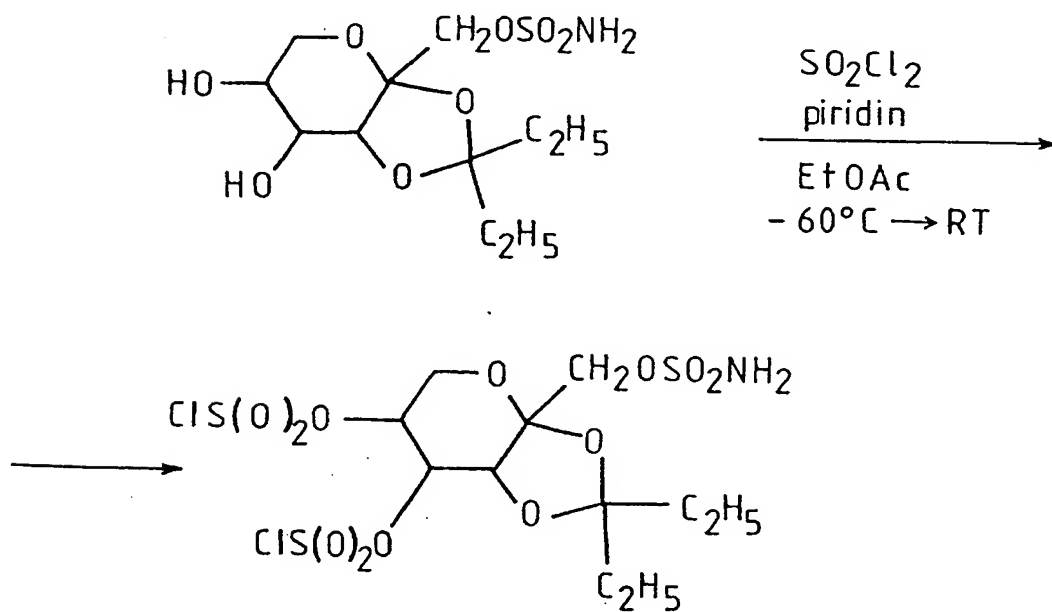
1. reakcióvázlat



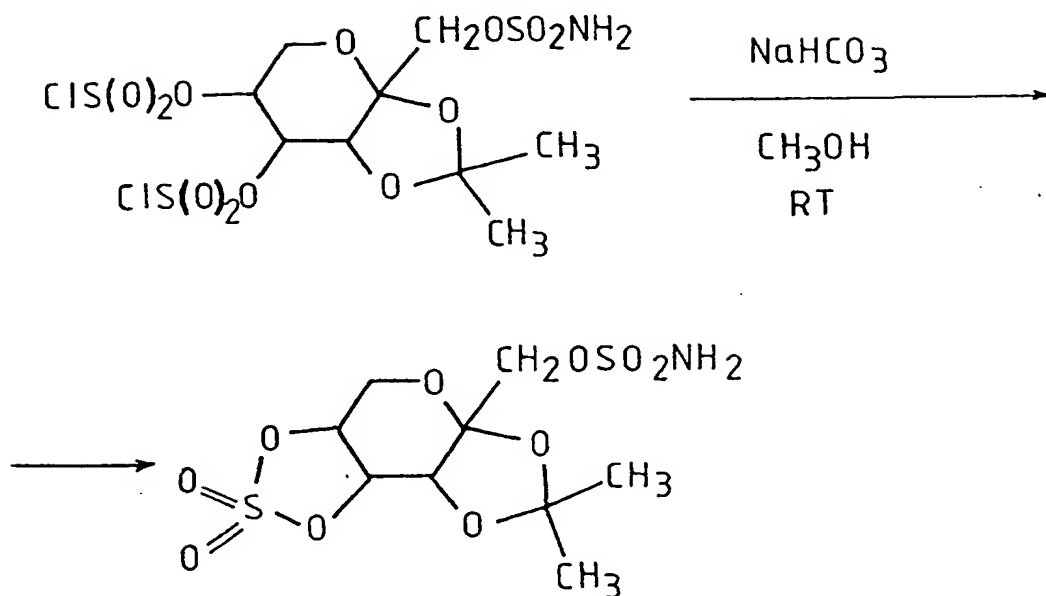
2. reakcióvázlat



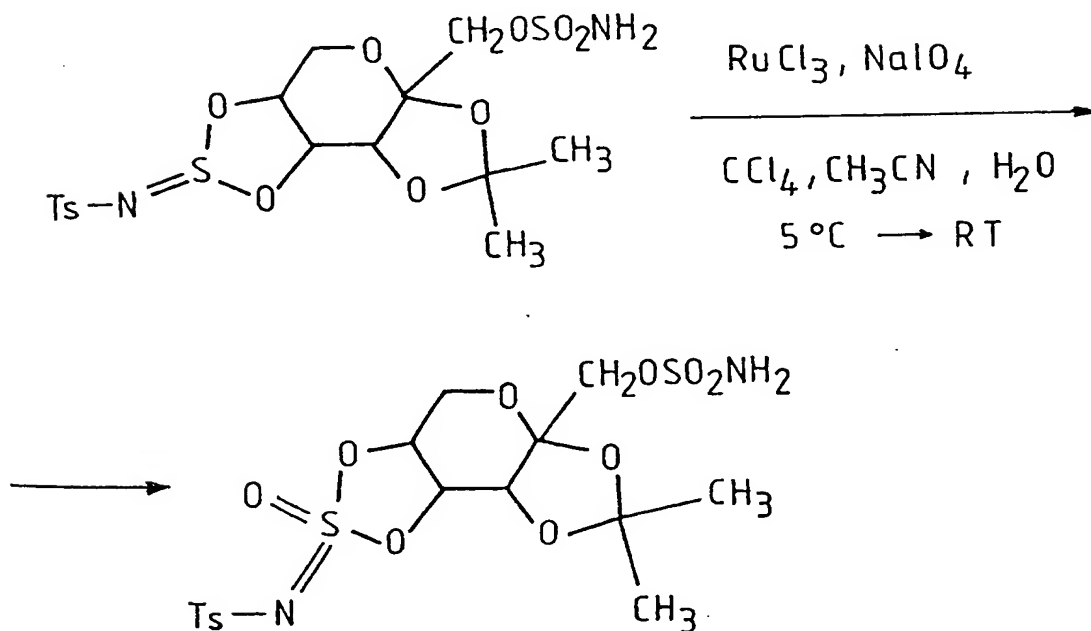
3. reakcióvázlat



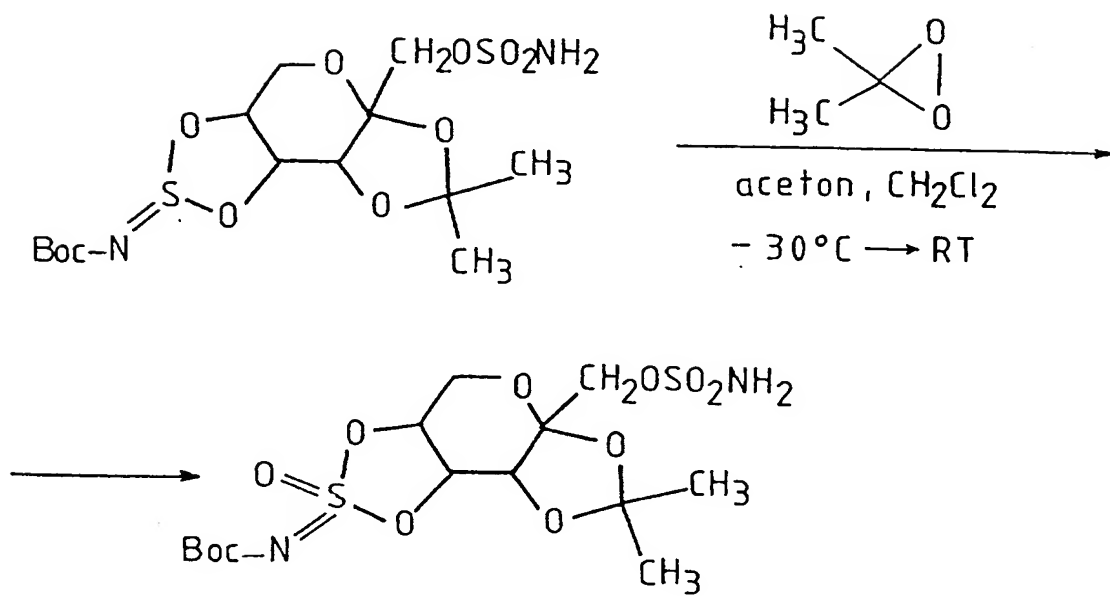
4. reakcióvázlat



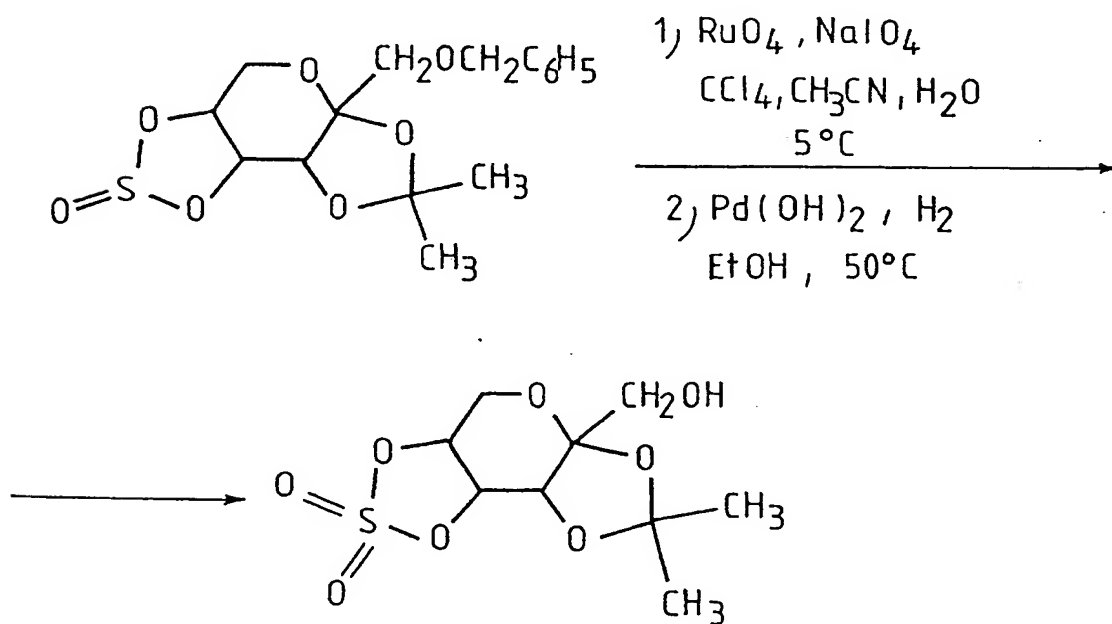
5. reakcióvázlat



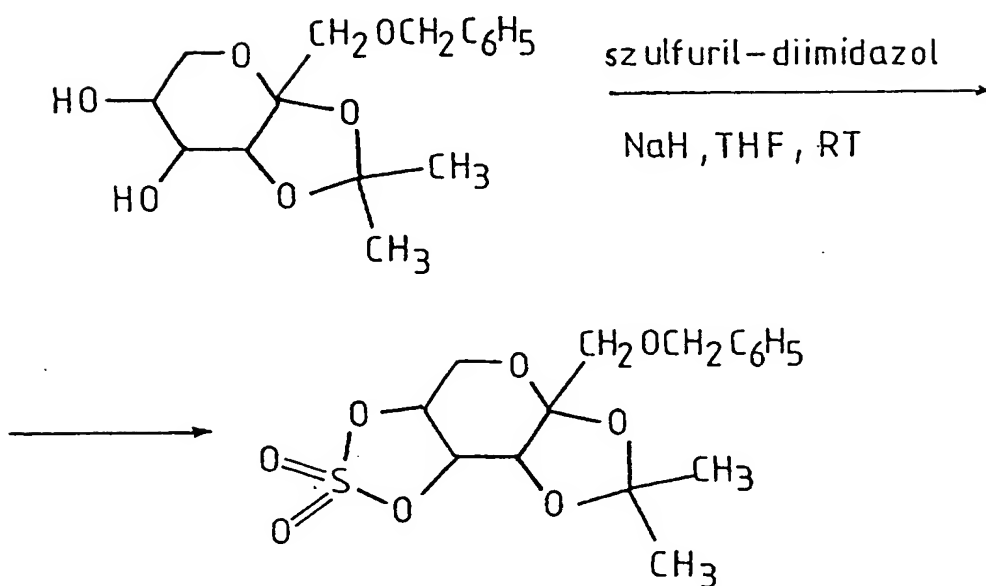
6. reakcióvázlat



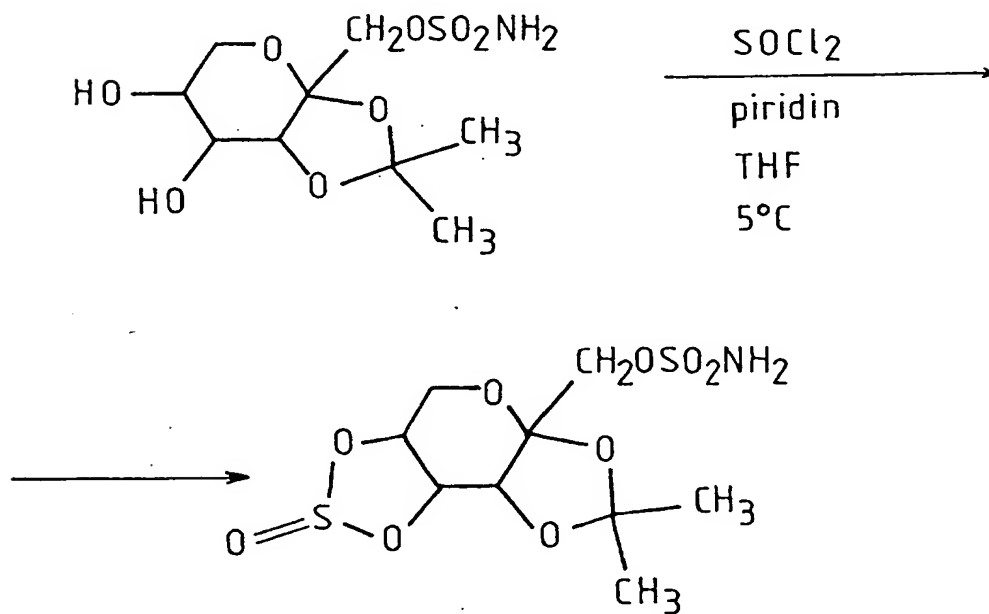
7. reakcióvázlat



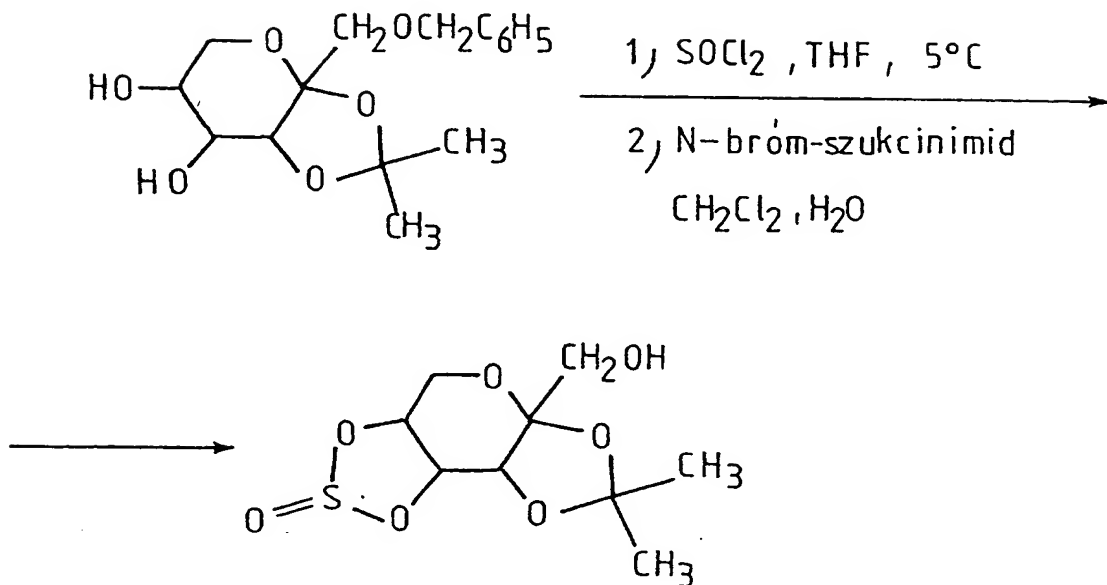
8 . reakcióvázlat



9 . reakcióvázlat



10. reakcióvázlat



11. reakcióvázlat

